



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Distúrbios Respiratórios do Sono nas crianças com Síndrome de Prader-Willi**

Cláudia Raquel Azevedo Pinto

---

**JULHO'2019**

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Distúrbios Respiratórios do Sono nas crianças com Síndrome de Prader-Willi**

Cláudia Raquel Azevedo Pinto

**Orientado por:**

Dr. Marco Alveirinho Simão

---

**JULHO'2019**

## RESUMO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença genética rara, resultante da perda de expressão da cópia paterna de uma região do cromossoma 15 (15q11.2-q13). Esta síndrome apresenta uma taxa de incidência de 1/10000 a 1/30000 nados-vivos, por ano, afeta igualmente ambos os sexos e tem prevalência semelhante em todas as raças.

O defeito do cromossoma 15 paterno conduz a uma disfunção hipotalâmica que se reflete em alterações de vários processos fisiológicos do desenvolvimento das crianças com SPW, conduzindo a problemas na alimentação, crescimento, maturação sexual, controlo da temperatura corporal, comportamento e sono.

De facto, nestas crianças, o sono encontra-se muitas vezes gravemente afetado por um vasto espectro de distúrbios respiratórios, resultando numa importante morbilidade e repercussão no quotidiano destes doentes.

Assim sendo, neste trabalho são aprofundadas as anomalias do controlo ventilatório e o seu impacto no sono das crianças com SPW. Esta abordagem pretende esclarecer a fisiopatologia dos distúrbios respiratórios do sono nesta população particular, bem como as suas consequências, diagnóstico e tratamento.

A associação da desregulação hipotalâmica com um conjunto de características fenotípicas desta síndrome tais como micrognatia, hipotonia muscular e obesidade, contribuem para alterações estruturais e funcionais ao nível da via aérea superior com consequentes anomalias no controlo ventilatório, as quais participam na fisiopatologia dos distúrbios respiratórios do sono destes doentes. A polissonografia constitui o exame de eleição para o diagnóstico e avaliação da gravidade dos distúrbios respiratórios do sono.

O pilar do tratamento da SPW é a hormona de crescimento, que se encontra deficitária nestes doentes devido à disfunção hipotalâmica que apresentam. No entanto, esta pode acelerar o crescimento dos tecidos linfóides com consequente hipertrofia adenoamigdalina exacerbadora da obstrução da via aérea superior. Portanto, o tratamento dos distúrbios respiratórios do sono nestas crianças passa muitas vezes pela adenoamigdalectomia.

**Palavras-chave:** Síndrome de Prader-Willi, distúrbios respiratórios do sono, hormona de crescimento, hipertrofia adenoamigdalina, adenoamigdalectomia.

**Nota:** O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## ABSTRACT

Prader-Willi Syndrome (PWS) is a rare genetic disorder resulting from the lack of expression of a region of genes on the paternal chromosome 15 (15q11.2-q13). This Syndrome presents an incidence rate between 1/10000 and 1/30000, occur equally in both genders and has a similar prevalence in all races.

This chromosomal defect leads to hypothalamic dysfunction that is reflected in changes of various physiological processes in the development of the children with PWS, leading to problems in feeding, growing and sexual maturation, control of the body temperature, behavior and sleeping. Indeed, for these children, sleep is often severely affected by a wide spectrum of respiratory disorders, resulting in significant morbidity and repercussions in their daily activities.

Thus, in this thesis, the anomalies of ventilatory control and their impact on sleep of children with PWS are discussed. This approach aims to clarify the pathophysiology of sleep-disordered breathing in this particular population, as well as its consequences, diagnosis and treatment.

The association of hypothalamic dysregulation with a set of phenotypic characteristics of this syndrome, such as micrognathia, muscular hypotonia and obesity, contribute to structural and functional alterations in the upper airways with consequent ventilatory control abnormalities, which participate in the pathophysiology of respiratory disorders of these patients. Polysomnography is the gold standard for the diagnosis and assessment of the severity of sleep-disordered breathing.

The base of PWS treatment is the growth hormone, which is deficient in these patients due to their hypothalamic dysfunction. However, this hormone may accelerate the growth of lymphoid tissues with consequent adenotonsillar hypertrophy, then exacerbating upper airway obstruction. Therefore, the treatment of sleep-disordered breathing for these children often involves adenotonsillectomy.

**Key Words:** Prader-Willi Syndrome, sleep-disordered breathing, growth hormone, adenotonsillar hypertrophy, adenotonsillectomy.

## ÍNDICE

RESUMO .....	3
ABSTRACT .....	4
SÍNDROME DE PRADER-WILLI .....	6
Características Clínicas da Síndrome de Prader-Willi .....	8
SONO E RESPIRAÇÃO .....	10
Anomalias do controlo ventilatório.....	11
Resposta Ventilatória à Hipercapnia (RVHC) .....	11
Resposta Ventilatória à Hipoxia (RVHP) .....	11
Mecânica respiratória e hipoventilação noturna .....	12
Obesidade .....	12
Anomalias estruturais da coluna vertebral .....	13
Hipotonia muscular e fraqueza dos músculos respiratórios.....	13
Distúrbios respiratórios do sono .....	14
Pressões, resistência e colapsabilidade da via aérea .....	15
Roncopatia .....	15
Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) .....	16
Apneia Central do Sono (ACS).....	18
Diagnóstico dos distúrbios respiratórios do sono .....	19
Impacto dos distúrbios respiratórios do sono no desenvolvimento das crianças com Síndrome de Prader-Willi.....	23
Morbilidade Cardiovascular.....	23
Morbilidade Metabólica .....	25
Morbilidade Neurocognitiva .....	25
Sonolência Diurna Excessiva e Distúrbios do Sono REM .....	26
Enurese Noturna.....	26
Outros problemas respiratórios na Síndrome de Prader-Willi .....	27
Aspiração .....	27
Causas de aumento da mortalidade nas crianças com Síndrome de Prader-Willi .....	27
HORMONA DE CRESCIMENTO E SÍNDROME DE PRADER-WILLI .....	28
Défice de hormona de crescimento .....	28
Recomendações para o início da terapia com hormona de crescimento.....	29
Impacto da hormona de crescimento no sistema respiratório .....	30
BIBLIOGRAFIA .....	32

## SÍNDROME DE PRADER-WILLI

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença genética causada pela perda de expressão da cópia paterna de uma região do cromossoma 15 (15q11.2-q13). Vários genes desta região contribuem para o fenótipo da SPW. Esta perda de expressão génica é devida, mais frequentemente, à deleção da cópia paterna da referida região do cromossoma 15 (em cerca de 70% dos casos) mas também pode resultar de dissomia uniparental materna (responsável por 25% dos casos). Além disso, pode ocorrer translocação do gene paterno, erros no *imprinting* durante a gametogénese ou falência na metilação do ADN que é fundamental para a regulação da expressão génica, levando assim ao silenciamento da cópia paterna do gene (em 5% dos casos).

A taxa de incidência da SPW na população geral é entre 1/10000 a 1/30000 nados-vivos, por ano. Esta síndrome afeta igualmente ambos os sexos e tem prevalência semelhante em todas as raças.

Embora os mecanismos genéticos responsáveis pelo desenvolvimento da SPW não sejam claros, o fenótipo desta síndrome está bem descrito, verificando-se que as características clínicas destes indivíduos são relativamente inespecíficas, variando com a idade.

Algumas das características fenotípicas dos doentes com SPW são: face alongada, olhos em forma de amêndoa, estreitamento da ponte nasal, boca pequena com lábio superior fino, mãos e pés de reduzidas dimensões, atraso de desenvolvimento global, hipogonadismo, baixa estatura, problemas psicológicos e comportamentais, hipotonia neonatal e sucção fraca com atraso na progressão ponderal durante o período neonatal seguidos por hiperfagia e obesidade. Estes doentes apresentam ainda diminuição do reflexo da tosse bem como secreções espessas e viscosas propiciando a ocorrência de infeções respiratórias.

Os indivíduos com SPW sofrem de anomalias do controlo ventilatório e estão predispostos a distúrbios respiratórios do sono devido à conjugação de diferentes factores como micrognatia, obesidade, hipotonia muscular (afeta 94% dos doentes) e disfunção hipotalâmica. Este último factor leva a uma desregulação do eixo hipotálamo-hipófise, a qual se manifesta por distúrbios endócrinos dos quais fazem parte o défice de hormona de crescimento, hipotiroidismo terciário, insuficiência adrenérgica central e hipogonadismo hipogonadotrófico. Para além disto, a insuficiência hipotalâmica está associada a um aumento do limiar da sensibilidade dolorosa, instabilidade térmica com diminuição das respostas às variações da temperatura externa, aumento do apetite e diabetes mellitus tipo II.

O fenótipo dos distúrbios respiratórios do sono nestes doentes evolui frequentemente ao longo do tempo podendo progredir de apneia central do sono nas crianças mais pequenas (com

idade inferior a 2 anos) para apneia obstrutiva do sono nas crianças mais velhas (com mais de 2 anos de idade).

As respostas ventilatórias à hipoxemia e hipercapnia estão alteradas em muitos doentes.

As principais causas de morte nesta população estão relacionadas com os distúrbios respiratórios e infeções respiratórias, havendo relatos de vários casos de morte súbita durante a noite.

Tal como anteriormente referido, a baixa estatura constitui uma das características fenóticas da SPW. O comprimento ao nascer geralmente é normal ou ligeiramente inferior ao normal dado que o crescimento pré-natal é independente da hormona de crescimento, sendo da responsabilidade do lactógeno placentário e da insulina. No entanto, a baixa estatura está quase sempre presente por volta do primeiro ano de idade e continua presente ao longo da infância, dado que o crescimento pós-natal já se encontra sob influência principal da hormona de crescimento, a qual se apresenta em níveis reduzidos nas crianças com SPW. A este défice hormonal associa-se um hipogonadismo hipogonadotrófico do qual resulta um atraso pubertário com consequente ausência do surto de crescimento pubertário. Consequentemente, a estatura final destes indivíduos é inferior à prevista de acordo com o seu potencial genético, baseado na altura de ambos os pais.

O pilar da terapêutica destes doentes é a hormona de crescimento em conjunto com uma abordagem clínica multidisciplinar.

## **Características Clínicas da Síndrome de Prader-Willi**

<b>Características Major</b>			
<b>Desde o nascimento até aos 2 anos de idade</b>	<b>Entre os 2 e os 6 anos de idade</b>	<b>A partir dos 12 anos de idade</b>	<b>Em todas as idades</b>
Hipotonia central neonatal e infantil e fraca sucção (que melhora com a idade)	Aumento excessivo de peso e obesidade central	Hipogonadismo hipogonadotrófico com hipoplasia genital (criptorquidia no sexo masculino, hipoplasia dos pequenos lábios e do clítoris no sexo feminino) e atraso pubertário	Características faciais típicas como dolicocefalia, face alongada, olhos em forma de amêndoa, boca pequena com lábio superior fino, ângulos da boca invertidos
Problemas na alimentação e na progressão ponderal neonatal e infantil		Hiperfagia e obsessão com os alimentos	Critérios genéticos
Atraso do desenvolvimento global		Atraso no desenvolvimento cognitivo e dificuldades na aprendizagem	

**Tabela 1 - Características Clínicas Major da Síndrome de Prader-Willi**



Características Minor		
Desde o nascimento até aos 2 anos de idade	Entre os 2 e os 6 anos de idade	A partir dos 12 anos de idade
Movimentos fetais diminuídos, choro fraco e letargia na infância	Problemas de comportamento, como temperamento irritadiço, comportamentos obsessivo-compulsivos, rigidez comportamental e teimosia	Beliscamento cutâneo
	Distúrbios do sono incluindo apneia do sono	
	Baixa estatura	
	Mãos pequenas	
	Problemas oftalmológicos como miopia e esotropia	
	Saliva e secreções espessas e viscosas	
	Problemas na articulação verbal	

**Tabela 2 - Características Clínicas Minor da Síndrome de Prader-Willi**

Características que apoiam o diagnóstico
Elevado limiar para a sensibilidade dolorosa
Reflexo do vômito diminuído ou ausente com menor capacidade para vomitar
Instabilidade térmica na infância ou alteração da sensibilidade térmica nas crianças e adultos
Anomalias estruturais da coluna vertebral como escoliose e cifose
Osteoporose
Habilidade para resolução de “ <i>puzzles</i> quebra-cabeças”
Avaliação neurológica e muscular sem alterações

**Tabela 3 - Características Clínicas que apoiam o diagnóstico da Síndrome de Prader-Willi**

## SONO E RESPIRAÇÃO

As alterações no controlo ventilatório, incluindo as respostas ventilatórias à hipoxia e à hipercapnia, participam na fisiopatologia dos distúrbios respiratórios do sono de alguns doentes com SPW. Estes, por sua vez, podem resultar em elevada morbilidade cardiovascular e neurocognitiva e afetar negativamente o comportamento, o metabolismo, o crescimento somático e a qualidade de vida destes doentes.

Nas crianças com SPW está demonstrado que uma maior gravidade dos distúrbios respiratórios do sono encontra-se associada à alteração da arquitetura do sono, bem como a uma menor qualidade e quantidade deste, com repercussão nas atividades diárias verificando-se a ocorrência de sonolência excessiva diurna, comportamentos estereotipados e do espectro do autismo, impulsividade, défice de atenção e hiperatividade, piores resultados académicos e atraso no desenvolvimento psicomotor.

## **Anomalias do controle ventilatório**

### **Resposta Ventilatória à Hipercapnia (RVHC)**

Durante períodos de hipoventilação ou apneias prolongadas, os níveis sanguíneos de oxigénio diminuem enquanto os níveis de dióxido de carbono podem subir. Os aumentos de pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial são detetados pelos quimiorrecetores periféricos dos corpos carotídeos, enquanto os quimiorrecetores centrais respondem à descida do pH sanguíneo e do líquido cefalorraquidiano, associado ao aumento do dióxido de carbono e à acidose respiratória.

Tanto indivíduos saudáveis como doentes com SPW apresentam um aumento da frequência respiratória em resposta à hipercapnia. No entanto, verifica-se que doentes com SPW obesos têm uma resposta ventilatória à hipercapnia atenuada comparativamente aos doentes com SPW não obesos e outros indivíduos obesos sem SPW.

Portanto, esta atenuação da resposta ventilatória à hipercapnia pode contribuir para a dificuldade dos doentes com SPW obesos em manter eficientemente a normoxia e normocapnia.

O tratamento com hormona de crescimento durante 6 a 9 meses tem benefício na capacidade ventilatória em repouso e na resposta ventilatória ao dióxido de carbono dos doentes com SPW. O mecanismo que se encontra na base do efeito da hormona de crescimento ao nível da ventilação não é conhecido, mas sugere que esta desempenha um papel importante na modulação da sensibilidade dos quimiorrecetores periféricos ao dióxido de carbono ou na transmissão do estímulo destes quimiorrecetores para os centros respiratórios ao nível do sistema nervoso central. Dado que o hipotálamo posterior se encontra envolvido na resposta ventilatória ao dióxido de carbono, supõe-se que a hormona de crescimento poderá também exercer o seu efeito a este nível.

### **Resposta Ventilatória à Hipoxia (RVHP)**

A resposta ventilatória à hipoxia é mediada pelos quimiorrecetores periféricos localizados nos corpos carotídeos e que comunicam com os centros respiratórios ao nível do sistema nervoso central modulando a frequência respiratória e o volume corrente de cada respiração. A resposta ventilatória à hipoxia leva, em indivíduos saudáveis, a um aumento da frequência respiratória no sentido de manter os níveis de oxigénio circulantes dentro dos valores normais em condições de hipoxia (como, por exemplo, em altitude onde o ar é mais rarefeito) e também nas situações de dessaturação resultantes de pausas apneicas.

Estudos feitos em doentes com SPW para avaliação da variação da frequência respiratória consoante a percentagem de oxigénio e dióxido de carbono no ar respirado, mostram a existência de

uma resposta paradoxal destes doentes, em que se verifica um aumento da frequência respiratória com o aumento da percentagem de oxigénio e uma ausência de resposta ventilatória à diminuição da percentagem de oxigénio no ar inspirado durante o período de sono, contrariamente ao esperado numa pessoa saudável.

Para além disso, também se verificaram respostas paradoxais ao nível da frequência cardíaca, tendo-se registado ausência de taquicardia em resposta à hipoxia nos doentes com SPW. Portanto, as respostas cardiorrespiratórias anormais à hipoxia são frequentes nos doentes com SPW secundariamente à disfunção dos quimiorreceptores periféricos.

### **Mecânica respiratória e hipoventilação noturna**

A eficiência do sistema respiratório na manutenção dos níveis sanguíneos de oxigénio e dióxido de carbono dentro da normalidade depende da efetividade dos mecanismos de controlo ventilatório e da capacidade mecânica do sistema respiratório. Muitas das características físicas associadas à SPW contribuem para um funcionamento mecânico insuficiente do aparelho respiratório destes doentes, associado a disfunção respiratória do tipo restritivo (doença pulmonar restritiva). De entre essas características, destacam-se a hipotonia muscular e fraqueza dos músculos respiratórios, as anomalias estruturais da coluna vertebral como escoliose ou cifoescoliose e a obesidade.

#### **Obesidade**

A obesidade é comum nos doentes com SPW, mas a relação entre a obesidade e a função respiratória nas crianças é complexa. Nos adultos, o aumento do índice de massa corporal está associado a um aumento da resistência das vias aéreas. A complacência (capacidade de distensão) pulmonar nos adultos também se encontra diminuída com consequente redução dos volumes pulmonares. Isto ocorre devido ao efeito restritivo do excesso de peso na expansão da caixa torácica e no movimento de descida do diafragma. Nas crianças, o valor adequado para o índice de massa corporal depende da idade e este não está claramente associado às alterações particulares na função ventilatória que são observadas nestes doentes.

A maior duração da obesidade nestes doentes é um preditor de uma menor capacidade residual funcional e pior função respiratória, portanto é provável que a obesidade apresente um impacto significativo na função respiratória de adultos com SPW. Nas crianças com SPW, as alterações na função ventilatória são principalmente afetadas pela hipotonia e fraqueza dos músculos respiratórios mas também por problemas respiratórios ligados à obesidade, tais como a asma. Está demonstrado que a obesidade nas crianças conduz a uma limitação do fluxo respiratório

durante o exercício, sugerindo que a obesidade afeta a função ventilatória das crianças obesas quando o sistema cardiorrespiratório se encontra em maior atividade ou sobrecarga.

A obesidade pode exacerbar as respostas respiratórias anormais à hipoxia e hipercapnia nos doentes com SPW, sendo então um importante fator de risco para AOS. Nos casos mais graves, pode-se desenvolver a síndrome de hipoventilação da obesidade (do inglês *obesity hypoventilation syndrome*), associada a hipercapnia noturna e diurna significativa nos doentes com obesidade mórbida. Se não forem adequadamente tratados, estes doentes podem apresentar sintomas como hipersonolência e fadiga diurna, cefaleias matinais, policitemia devido à hipoxia crónica para além de hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca.

#### Anomalias estruturais da coluna vertebral

A escoliose e a cifose são anomalias da coluna vertebral com elevada prevalência nestes doentes, a qual aumenta com a idade. A hipotonia dos músculos paravertebrais, a obesidade e a displasia óssea constituem factores de risco para a escoliose. Também se verifica que as crianças com índice de massa corporal mais elevado apresentam um maior risco de desenvolver cifose adicionalmente à escoliose.

#### Hipotonia muscular e fraqueza dos músculos respiratórios

A hipotonia e a reduzida massa muscular são características proeminentes nos doentes com SPW. Estas podem levar a problemas na função respiratória devido à diminuição do tónus e força muscular ao nível da via aérea superior, os quais se manifestam principalmente durante o sono, com hipoventilação alveolar noturna. Muitos doentes com SPW, tanto obesos como não obesos, apresentam uma disfunção respiratória do tipo restritivo. Este facto sugere que este tipo de disfunção ventilatória se deve, pelo menos em parte, a uma diminuição da força dos músculos respiratórios.

De forma geral, os problemas ventilatórios do tipo restritivo levam a uma redução do volume corrente aumentando, consequentemente, a frequência respiratória e o esforço ventilatório necessário para a manutenção dos níveis de saturação sanguínea de oxigénio e dióxido de carbono dentro dos parâmetros normais, particularmente durante períodos de doença ou *stress* físico. A disfunção respiratória restritiva relacionada com a fraqueza muscular na SPW pode ser exacerbada pela existência de anomalias da coluna vertebral como a escoliose ou cifo escoliose, levando à alteração da mecânica e dos movimentos da caixa torácica. Portanto, a conjugação deste tipo patologias estruturais da coluna vertebral com a fraqueza muscular afeta significativamente a

função pulmonar e a capacidade ventilatória, o que aumenta a probabilidade de ocorrência de hipoventilação alveolar nestes doentes.

A hipotonia dos músculos expiratórios também contribui para a atenuação da eficácia do reflexo da tosse e assim para uma menor capacidade na eliminação das secreções presentes ao nível das vias respiratórias as quais são naturalmente mais espessas e viscosas nos doentes com SPW e, portanto, mais difíceis de eliminar. Nestes doentes, a força dos músculos respiratórios e a eficácia da tosse, que por si só já se encontram reduzidas, são particularmente deprimidas durante os episódios de infeção aguda das vias aéreas superiores, altura em que estes mecanismos são de significativa importância para a limpeza das secreções acumuladas no trato respiratório.

Os doentes com SPW apresentam disfunção hipotalâmica e defeitos na regulação central endócrina das glândulas suprarrenais, os quais são muitas vezes exacerbados no decurso de doenças agudas, como as infeções, e podem conduzir a disautonomia com ausência de febre (ou, em contraste, febre muito elevada) e fraca resposta ao *stress*. As anomalias no controlo ventilatório e a dificuldade na limpeza das vias aéreas contribuem para este aumento da vulnerabilidade dos doentes com SPW durante a ocorrência de doença respiratória aguda, o que está muitas vezes associado a morte súbita nesta população.

### **Distúrbios respiratórios do sono**

A prevalência dos distúrbios respiratórios do sono nos doentes com SPW é de 53% nas crianças e 41% nos adultos.

Os distúrbios respiratórios do sono referem-se a um conjunto de doenças respiratórias que são exacerbadas durante o sono. Englobam um espectro de entidades caracterizadas por episódios repetidos de obstrução completa ou parcial do fluxo de ar ao longo da via aérea superior durante o sono, as quais são classificadas de acordo com a sua apresentação e gravidade. De entre elas, destacam-se a Roncopatia Primária, a Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) e a Apneia Central do Sono (ACS).

Os distúrbios respiratórios do sono, quando não tratados, aumentam significativamente o risco problemas neurológicos, cognitivo-comportamentais, cardiovasculares (tais como acidente vascular cerebral, enfarte agudo do miocárdio, hipertensão) e metabólicos (particularmente diabetes mellitus e síndrome metabólico), culminando todos estes factores num aumento do índice de mortalidade destes doentes.

## Pressões, resistência e colapsabilidade da via aérea

Um desequilíbrio entre os factores que promovem a abertura da via aérea e os factores que promovem o seu colapso proporciona o surgimento das várias entidades incluídas no espectro dos distúrbios respiratórios do sono.

De entre os factores promotores do colapso da via aérea, encontram-se o reduzido diâmetro e a maior resistência da via aérea, a pressão inspiratória negativa, a pressão dos tecidos extraluminais, micrognatia e retrognatia, posição supina, obesidade, hipotonia muscular e inflamação das vias respiratórias superiores.

Relativamente aos factores promotores da patência da via aérea, destacam-se a atividade dos músculos dilatadores da farínge, maior diâmetro da via aérea e maior volume e capacidade pulmonar.

Devido às diferenças na anatomia e flexibilidade da parede faríngea, os doentes com distúrbios respiratórios do sono apresentam diferentes pressões e resistência ao nível da via aérea. Num indivíduo sem nenhum destes tipos de distúrbios, a pressão negativa necessária para ocluir a via aérea superior é inferior a  $-25\text{cmH}_2\text{O}$ . Os doentes com distúrbios respiratórios do sono apresentam uma via aérea muito mais flexível que colapsa durante o sono a uma pressão que pode variar entre  $-2\text{cmH}_2\text{O}$  e  $-10\text{cmH}_2\text{O}$ .

Fisiologicamente, os músculos faríngeos trabalham no sentido de manter a via aérea patente. No entanto, durante o sono, o tónus muscular diminui e assim aumenta a probabilidade de colapso da via aérea. Numa pessoa saudável, a pressão negativa no lúmen faríngeo durante o sono promove um aumento reflexo do tónus dos músculos dilatadores da faringe no sentido de manter a patência da via aérea. Num doente com distúrbios respiratórios do sono, que apresenta uma via aérea mais estreita do que os indivíduos saudáveis, o aumento reflexo do tónus muscular não é capaz de contrabalançar a pressão elevada da via aérea estreita durante o sono, não sendo suficiente para manter a via aérea permeável nestes doentes. Isto resulta no colapso faríngeo, levando à ocorrência de eventos apneicos ou hipopneicos que conduzem a um aumento compensatório do esforço respiratório e são terminados por um despertar transitório desencadeado no sentido de tentar reperfmeabilizar a via aérea e restaurar a ventilação.

## Roncopatia

Os distúrbios respiratórios do sono, na sua forma mais reconhecível e ubiqutária, são representados pela roncopatia. A roncopatia corresponde a um som produzido pela vibração dos tecidos moles em torno da via aérea superior estreitada aquando da passagem de ar através desta, durante o sono. O volume do som depende da quantidade de ar que passa através da via aérea

superior e da rapidez de vibração dos tecidos. Geralmente ocorre durante a inspiração, apesar de também poder estar presente na expiração.

Esta pode ser completamente benigna, em consequência de um estímulo reversível como, por exemplo, congestão nasal, fadiga excessiva, fármacos depressores do sistema nervoso central ou posições desfavoráveis adoptadas durante o sono.

Embora a roncopatia como sintoma seja um fenómeno acústico, a sua presença pode indicar a existência de importante patologia da via aérea superior, associada a condições que diminuem o seu diâmetro como obesidade, anomalias craniofaciais, hipotiroidismo, acromegália e hipertrofia adenoamigdalina. Estas condições podem desencadear roncopatia na ausência de AOS (roncopatia primária) ou roncopatia que surge como sintoma de AOS.

Como anteriormente referido, a roncopatia é indicativa de estreitamento da via aérea superior com resistência aumentada e maior colapsabilidade faríngea.

Para níveis de resistência da via aérea relativamente baixos, pode ocorrer roncopatia sem interrupção do sono e sem sintomas consequentes de má qualidade do sono. O termo roncopatia primária é usado para descrever a presença de roncopatia em pelo menos 3 noites por semana, na ausência de apneias ou hipopneias, despertares frequentes ou anomalias nas trocas gasosas. A roncopatia primária constitui a forma mais ligeira de distúrbio respiratório do sono e o estudo polissonográfico é essencial para o seu diagnóstico.

Verifica-se que a roncopatia associada a maior resistência da via aérea superior, particularmente se for habitual (isto é, presente por mais de 3 a 4 noites por semana) e de volume sonoro elevado, pode indicar a presença de AOS.

### Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)

A Apneia Obstrutiva do Sono é a apresentação mais comum de distúrbios respiratórios do sono nos doentes com SPW. A prevalência de AOS nas crianças com SPW ronda os 80%, a qual se apresenta muito superior à prevalência de AOS na população pediátrica geral. O pico de incidência ocorre entre os 2 e os 8 anos de idade, paralelamente ao maior crescimento dos tecidos linfóides existentes em torno da via respiratória. No entanto, a AOS pode ocorrer em qualquer idade.

Na fisiopatologia da AOS está envolvida uma maior resistência e colapsabilidade da via aérea superior, a qual pode resultar tanto de alterações anatómicas como funcionais da via aérea durante o sono. Estas propiciam a ocorrência de episódios repetidos de colapso faríngeo levando à obstrução parcial ou completa da via aérea superior com padrões de respiração variáveis e anormais durante o sono. Assim, a severidade da AOS depende, em grande parte, do grau de patência da via aérea superior.



Uma obstrução completa ou parcial limita o fluxo de ar que percorre a via aérea propiciando dessaturações arteriais de oxigénio recorrentes durante o sono e a ativação do sistema nervoso autónomo. Esta resposta estimula um aumento do esforço respiratório, com consequentes despertares noturnos (respiratory effort-related arousal (RERA)), caracterizados por uma sequência de respirações em que há esforço respiratório crescente, resultando num despertar com consequente fragmentação do sono. Para além destes despertares noturnos verifica-se, ainda, a ocorrência de taquipneia na tentativa de manter a normalidade das trocas gasosas.

Na maioria dos casos, a hipertrofia adenoamigdalina é o precipitante major da obstrução da via aérea.

A obesidade também constitui um factor importante, verificando-se que nos doentes obesos com AOS uma menor hipertrofia adenoamigdalina é suficiente para que se tornem sintomáticos. Este facto resulta da presença de um maior volume de tecidos moles em torno da via aérea, e infiltração das estruturas da via aérea por tecido adiposo resultando no aumento da pressão de encerramento da via aérea superior.

Nas crianças com anomalias craniofaciais como hipoplasia do andar médio da face, macroglossia e micrognatia, característica presente na SPW, também têm risco aumentado de obstrução, a qual muitas vezes surge pouco tempo após o nascimento. Nas crianças em que as anomalias craniofaciais promovem um tamanho reduzido da cavidade nasal, da nasofaringe ou da orofaringe, os tecidos faríngeos normais ou uma hiperplasia mínima dos tecidos linfóides do anel de Waldeyer pode causar graus variáveis de obstrução com possível ocorrência de AOS.

Crianças com hipotonia muscular, muito típica da SPW, apresentam também propensão para obstrução da via aérea superior e desenvolvimento de AOS. Durante o sono existe uma hipotonia muscular fisiológica, devida à menor ativação neuromuscular, particularmente durante o sono REM. No entanto, nestes doentes a esta hipotonia fisiológica acrescenta-se a hipotonia característica da SPW, agravando a diminuição do tônus muscular dos doentes com SPW. Nestes doentes, a diminuição do tônus faríngeo permite que os tecidos moles posteriores colapsem para o interior da via aérea durante o sono. Estas crianças também apresentam menor capacidade para a eliminação de secreções (que na SPW se apresentam mais espessas e viscosas e só por si, mais difíceis de eliminar) o que agrava a situação obstrutiva.

Apesar de todos estes factores contribuírem para o desenvolvimento de AOS verifica-se que o grau de severidade da AOS não parece depender da idade ou da obesidade, pressupondo-se que outros mecanismos como a hipotonia muscular e características dismórficas craniofaciais desempenham um papel preponderante na intensidade com que o distúrbio se manifesta.

## Apneia Central do Sono (ACS)

Ocorre mais frequentemente durante o sono REM, tal como a AOS, e pode levar a hipoxia grave.

A etiologia que justifica a elevada prevalência de ACS nas crianças mais jovens é multifactorial. Os mecanismos que contribuem para o seu desenvolvimento incluem a hipotonia muscular, imaturidade do sistema nervoso e disfunção hipotalâmica. As anomalias na sensibilidade dos quimiorrecetores ao oxigénio e ao dióxido de carbono também contribuem para a hipoxia induzida pela depressão respiratória. Portanto, várias teorias tentam explicar os mecanismos presentes na génese da ACS.

Uma das hipóteses explicativas para a ACS defende a presença de um atraso da maturação dos centros de controlo ventilatório, ao nível do sistema nervoso central, envolvendo um défice na migração neuronal e na extensão, arborização e fasciculação dos axónios durante as fases iniciais do desenvolvimento do sistema nervoso central, o qual pode estar associado a vários problemas respiratórios, sensoriais, motores e comportamentais nos doentes com SPW.

Uma outra hipótese etiológica para o desenvolvimento de ACS nestas crianças defende a existência de um limiar apneico anormal, o qual é definido como a pressão arterial de dióxido de carbono abaixo da qual o estímulo para a respiração cessa. Verifica-se que, fisiologicamente, durante o sono REM, o tónus dos músculos respiratórios e das vias aéreas superiores diminui consideravelmente resultando em hipoventilação relativa. Assim, o controlo ventilatório passa a ser regulado em grande parte pelos quimiorrecetores que controlam o limiar apneico e a concentração sanguínea de dióxido de carbono acima da qual a ventilação é estimulada.

Nos indivíduos saudáveis, o início do sono está associado a uma redução de 10% a 15% da frequência ventilatória, em parte devida à eliminação do estímulo para respirar (*drive* respiratório) existente durante a vigília. Esta redução da frequência ventilatória relacionada com o sono permite que a pressão arterial de dióxido de carbono aumente e ultrapasse o limiar apneico, estabilizando a respiração durante o sono. Assim, normalmente, um estímulo hipóxico ou um despertar durante o sono causa um aumento transitório na frequência respiratória que depois diminui quando a redução da pressão arterial de dióxido de carbono é detetada pelos quimiorrecetores. No entanto, nos doentes com SPW, como as respostas à variação da pressão arterial de dióxido de carbono estão atenuadas, o aumento da frequência respiratória não cessa o que resulta numa diminuição da pressão arterial de dióxido de carbono abaixo do nível eucapneico e assim ocorre o cruzamento do limiar de apneia. Daqui resulta a ocorrência de apneia central que pode culminar na dessaturação arterial de oxigénio ou ser interrompida por um despertar (importa saber que ambos os estímulos podem perpetuar este ciclo). Este processo levou a que a oxigenoterapia fosse proposta para o

tratamento da apneia central, uma vez que a eliminação do estímulo hipóxico (sendo este um fator precipitante das apneias centrais) permite a estabilização do padrão respiratório nas crianças com SPW.

Existe uma variabilidade significativa entre doentes na sensibilidade dos quimiorrecetores que tem impacto da duração dos eventos apneicos e na dessaturação arterial de oxigénio, hipoxemia e hipercapnia. A título de exemplo, um doente com menor sensibilidade a níveis mais elevados de dióxido de carbono pode apresentar episódios apneicos associados a colapso faríngeo que pode durar vários segundos antes de surgir o estímulo para despertar.

Existem diferenças nos fenótipos de apneia do sono nos doentes com SPW que se encontram relacionados com a idade destas crianças. Verifica-se, assim, que a apneia central associada à desaturação de oxigénio é mais prevalente nas crianças com SPW com idade inferior a 2 anos comparativamente às crianças mais velhas com SPW, que mais frequentemente apresentam apneia obstrutiva do sono, dado esta se encontrar mais associada à obesidade que começa a manifestar-se nas crianças com idades superiores.

### **Diagnóstico dos distúrbios respiratórios do sono**

A roncopatia e a dificuldade em respirar são as principais queixas das crianças com distúrbios respiratórios do sono. Os episódios de obstrução estão associados a um maior esforço respiratório, podem ser observados e muitos deles são terminados por uma respiração ofegante ou por um despertar. Observa-se muitas vezes um sono agitado, uma vez que as crianças se movimentam frequentemente ao longo da noite no sentido de adotarem uma posição que lhes permita manter a patência da via aérea. O aumento do tónus do sistema nervoso autónomo muitas vezes resulta em diaforese e pode contribuir para enurese noturna. Também se pode observar respiração paradoxal, cianose e tosse durante a noite como resultado da aspiração intermitente de pequenas quantidades de secreções faríngeas.

Os sintomas diurnos destas crianças são relativamente inespecíficos, pois apesar de sintomas como voz anasalada e respiração oral poderem ocorrer durante o dia, muitas crianças podem não apresentar nenhuma evidência de compromisso da via aérea enquanto estão acordadas. No entanto, devido às repetidas interrupções do sono, as crianças com AOS podem apresentar sonolência diurna excessiva (a qual é menos comum nas crianças pequenas comparativamente aos adolescentes e adultos). Relativamente aos problemas neurocognitivos e de comportamento, estes podem assemelhar-se aos sintomas dos doentes com défice de atenção e hiperatividade. Outras anormalidades do comportamento incluem agressividade, choro fácil, flutuações rápidas no nível de alerta. As crianças mais velhas podem apresentar diminuição do rendimento escolar, com

difficultades na concentração e aprendizagem, nomeadamente em relação à aquisição de competências linguísticas.

Geralmente não são observadas anomalias físicas ao exame objetivo nestes doentes. No entanto, é possível verificar a existência de aumento do volume das amígdalas que habitualmente é leve a moderado. Uma avaliação normal da orofaringe não exclui AOS devido à possibilidade de outros tecidos moles ou alterações dinâmicas poderem também causar obstrução da via aérea.

Outros sinais não específicos incluem atraso de crescimento ou má progressão ponderal, devido ao aumento permanente do esforço para respirar, hipoxia intermitente e ingesta calórica insuficiente consequente à dificuldade destas crianças para respirar e comer simultaneamente.

Apesar disto, como referido anteriormente, a obesidade é um importante factor de risco para os distúrbios respiratórios do sono e está presente particularmente nas crianças mais velhas. Também pode verificar-se macroglossia ou micrognatia e retrognatia fortalecendo a suspeita de existência de distúrbios respiratórios do sono nestas crianças.

A avaliação dos tecidos moles através de exames complementares de diagnóstico como a radiografia de perfil da região cervical, nasofaringoscopia flexível, cefalometria e ressonância magnética ou tomografia computadorizada da via aérea superior podem ajudar na compreensão do processo patológico embora não dêem um diagnóstico definitivo. Tal como o exame físico da faringe, as imagens estáticas não permitem avaliar as alterações dinâmicas potencialmente ocorridas durante o sono. Pode ser efetuada, tanto em ambulatório como em regime de internamento, a gravação dos sons respiratórios produzidos durante o sono, a filmagem da criança enquanto dorme ou a oximetria de pulso contínua durante toda a noite. Apesar de estes métodos apresentarem um valor preditivo positivo moderado, a ausência de achados anormais não exclui a existência de algum tipo de distúrbio respiratório do sono.

A polissonografia constitui o *gold standard* para o diagnóstico e avaliação da gravidade dos distúrbios respiratórios do sono, tanto nas crianças como nos adultos, sendo o exame de eleição para a avaliação dos eventos de apneia e hipopneia e deve ser realizado em todas as crianças com história clínica e exame objetivo sugestivos da existência de distúrbios respiratórios do sono. A polissonografia permite fazer um diagnóstico objetivo e a avaliação das alterações dos parâmetros respiratórios e dos padrões de sono. Este exame permite distinguir a roncopatia primária de AOS e ACS e caracterizar a respetiva gravidade.

O índice de apneia/hipopneia é o parâmetro polissonográfico mais utilizado para a avaliação e quantificação da severidade dos distúrbios respiratórios do sono. Este compreende o número de apneias obstrutivas, centrais e mistas bem como o número de hipopneias por cada hora do tempo total de sono.

## **Tratamento para os distúrbios respiratórios do sono**

As opções de tratamento disponíveis para os doentes com SPW e distúrbios respiratórios do sono são equivalentes às que são utilizadas na população geral, apesar de as intervenções que requerem a cooperação do doente poderem ser mais difíceis de implementar nos doentes com SPW devido aos seus problemas cognitivos e de comportamento.

Para as crianças com idade inferior a 2 anos que apresentem ACS, está recomendada a oxigenoterapia durante o sono no sentido de corrigir a hipoxemia noturna. No entanto, esta abordagem não previne a obstrução da via aérea superior durante o sono, o excessivo esforço respiratório ou a fragmentação do sono. Para além disto, os doentes que apresentem este tipo de distúrbios por um longo período de tempo são retentores crónicos de dióxido de carbono. Assim sendo, a correção agressiva da hipoxia pode conduzir à depressão do estímulo respiratório (ou *drive* respiratório) a nível central e assim agravar a hipoventilação. A análise da concentração sérica de bicarbonato ou dos níveis arteriais de oxigénio e de dióxido de carbono pode ajudar na identificação deste tipo de doentes.

Para as crianças com AOS, é necessária a avaliação por otorrinolaringologia e pode ser recomendada a adenoamigdalectomia caso exista hipertrofia adenoamigdalina (um dos principais fatores de risco anatómicos para a AOS pediátrica), verificando-se uma diminuição da frequência das apneias e hipopneias e índices de dessaturação arterial de oxigénio após a cirurgia. Portanto, a adenoamigdalectomia constitui a primeira linha no tratamento da AOS nos doentes com SPW, sendo que a taxa de sucesso terapêutico, tendo em vista a redução de AOS ronda os 75%, mesmo nas crianças obesas. A adenoidotomia (ou seja, adenoidectomia subtotal) e a adenoidectomia isolada (sem realização de amigdalectomia) também podem ser consideradas para o tratamento da AOS nestes doentes, embora a adenoamigdalectomia apresente maior efetividade.

No entanto, como a hipotonia dos músculos da via aérea superior e a obesidade são fatores contribuidores para o desenvolvimento de AOS nestas crianças, existe uma maior probabilidade de persistência de AOS residual após a cirurgia. Assim, verifica-se que a taxa de sucesso da adenoamigdalectomia é significativamente inferior nas crianças com uma doença subjacente como a SPW.

Para além disso, a longo prazo, a AOS pode conduzir a complicações cardiovasculares como a hipertensão arterial, *cor pulmomale*, e acidente vascular cerebral.

Portanto, para os doentes com AOS persistente após a cirurgia, é fortemente recomendada a realização de um novo estudo do sono posteriormente à adenoamigdalectomia, para avaliar a necessidade de terapia de pressão positiva na via aérea com CPAP (continuous positive airway pressure) ou BiPAP (bilevel positive airway pressure). O objetivo desta terapia é manter a patência da via aérea superior durante todo o ciclo respiratório, melhorar a capacidade pulmonar residual

funcional e reduzir o esforço respiratório. O tratamento com CPAP pode ser iniciado em qualquer idade mas verifica-se a existência de uma taxa superior de utilização deste tratamento nos doentes mais velhos, provavelmente devido à maior prevalência de obesidade nessas idades. Para a maioria das crianças com AOS, o tratamento com CPAP é efetivo. No entanto, caso a pressão arterial de dióxido de carbono noturna esteja significativamente elevada, o que é mais frequente nas crianças com uma doença subjacente como a SPW, pode ser necessário a terapia com BiPAP. Tal como a hormona de crescimento, a terapia com CPAP/BiPAP pode estar associada a um efeito benéfico no desenvolvimento neurocognitivo e comportamental.

Uma das complicações mais importantes da adenoamigdalectomia é a disfunção velofaríngea. É também de salientar que a hipotonia da via aérea superior destes doentes aumenta a sua predisposição para disfunção velofaríngea após a adenoamigdalectomia podendo haver necessidade de nova intervenção cirúrgica para a sua correção.

A disfunção velofaríngea é uma complicação da adenoamigdalectomia, que tem como consequência a alteração da anatomia da nasofaringe, e apresenta uma taxa de incidência entre 1/1500 e 1/10000. É definida como uma insuficiência no encerramento do esfíncter velofaríngeo durante o discurso de tal modo que o palato mole é incapaz de atingir as paredes posterior e laterais da faringe. Como consequência da disfunção velofaríngea, os doentes podem demonstrar um discurso excessivamente anasalado, reduzida inteligibilidade do discurso e regurgitação nasal. A disfunção velofaríngea associada à adenoamigdalectomia, nos doentes sem alterações anatómicas do palato e faringe, é geralmente temporária resolvendo espontaneamente no período de poucos meses. Caso haja persistência dos sintomas, é necessária uma avaliação perceptivo-auditiva e da inteligibilidade do discurso por um especialista da linguagem, associada à nasometria e avaliação funcional e anatómica da velofaringe previamente à consideração da realização de um tratamento cirúrgico. A terapia da fala constitui a abordagem inicial da disfunção velofaríngea e a cirurgia geralmente não é considerada como proposta terapêutica nestes doentes até que estes completem um ano de terapia da fala. A possibilidade de uma intervenção cirúrgica é tida em consideração nos pacientes que apresentam uma disfunção velofaríngea consequente a causas anatómicas ou estruturais. As opções cirúrgicas são variadas (temos como exemplos o *flap* faríngeo e a faringoplastia), e todas elas promovem o estreitamento do orifício velofaríngeo (velopharyngeal port). Este procedimento, associado à hipotonia funcional encontrada nos doentes com SPW, predispõe-os para um maior risco de recorrência de AOS.

O tratamento dos distúrbios respiratórios do sono nas crianças com SPW, não proporcionam apenas a diminuição dos eventos obstrutivos ao nível da via aérea superior durante o sono, verificando-se que têm também efeitos favoráveis na diminuição da morbilidade associada a estes tipos de distúrbios. Estudos como o Childhood Adenotonsillectomy Trial (CHAT) confirmam que a

realização precoce de adenoamigdalectomia é acompanhada por um aumento da velocidade de crescimento e de peso, o qual resulta do aumento da massa magra. Para além disso, verifica-se melhoria significativa na qualidade de vida com diminuição da sonolência diurna e dos problemas comportamentais e cognitivos destes doentes no período pós-operatório.

### **Impacto dos distúrbios respiratórios do sono no desenvolvimento das crianças com Síndrome de Prader-Willi**

#### **Morbilidade Cardiovascular**

A obstrução intermitente da via aérea superior durante o sono está associada a alterações nas trocas gasosas a nível alvéolo-capilar, despertares noturnos e alterações hemodinâmicas relacionadas com a pressão intratorácica negativa gerada durante as tentativas de inspiração contra a via aérea obstruída. Todos estes fatores apresentam efeitos adversos no sistema cardiovascular através de, por exemplo, ativação do sistema nervoso simpático e a libertação de catecolaminas, aumento do *stress* oxidativo, inflamação sistémica, disfunção endotelial, desregulação da pressão arterial, redução do barorreflexo noturno e anomalias subclínicas na estrutura e função cardíaca, com remodelação miocárdica, apenas detectáveis por eletrocardiograma. A hipertensão pulmonar constitui a mais grave consequência cardiovascular associada aos distúrbios respiratórios do sono, particularmente a AOS.

Os efeitos da inflamação sistémica crónica resultante dos episódios apneicos sugerem a existência de uma ligação entre distúrbios respiratórios do sono, como a AOS, e a doença cardiovascular. A hipoxemia constitui um estímulo para a ativação de neutrófilos os quais aderem às células endoteliais e são responsáveis pela libertação de espécies reativas de oxigénio. O *stress* oxidativo continuado pode conduzir a disfunção endotelial, aumento da vasoconstrição, diminuição da vasodilatação, e em última instância, risco aumentado de arterosclerose. Os marcadores inflamatórios como a Proteína-C Reativa encontram-se frequentemente elevados nos doentes com AOS. Além disso, apneias prolongadas em doentes com baixa reserva respiratória ocasionam hipoxemia de forma aguda, que pode desencadear eventos isquémicos ou arritmias cardíacas graves.

Os despertares noturnos e a hipoxemia resultantes das apneias e hipopneias são acompanhados pela ativação do sistema nervoso simpático, vasoconstrição periférica e aumento intermitente da pressão arterial, ou seja, maior variabilidade da pressão arterial média tanto durante o período de vigília como no sono, enquanto durante o sono se verifica redução do *dipping* noturno, ou seja, diminuição da queda fisiológica dos valores de pressão arterial durante o sono.

Encontra-se bem documentado que a ativação do sistema nervoso simpático está implicada na patogénese da hipertensão arterial e consequente lesão de órgão-alvo, bem como no agravamento de insuficiência cardíaca pré-existente.

Durante cada episódio respiratório obstrutivo, verifica-se uma diminuição da frequência cardíaca. Após a terminação do evento obstrutivo, a frequência cardíaca torna-se mais rápida comparativamente ao período anterior ao episódio e a variabilidade da frequência cardíaca (que constitui uma medida da maturidade e funcionamento do sistema nervoso autónomo) diminui. Este aumento da frequência cardíaca e a diminuição da sua variabilidade persiste mesmo durante os períodos do sono em que não ocorrem eventos obstrutivos.

Em circunstâncias normais, o suprimento arterial de oxigénio do cérebro é mantido através da autorregulação da circulação cerebral, a qual se encontra reduzida nos indivíduos com distúrbios respiratórios do sono. A bradicardia e a taquicardia sucessivas que ocorrem, respetivamente, durante e após os eventos respiratórios obstrutivos são acompanhadas por alterações na oxigenação cerebral. Por sua vez, a diminuição da oxigenação cerebral, consequente aos distúrbios respiratórios do sono, pode estar associada a uma disrupção na normal maturação do sistema nervoso autónomo e do controlo autonómico da frequência cardíaca nas crianças com distúrbios respiratórios do sono. No estudo CHAT, a frequência cardíaca noturna é indicada como o parâmetro mais sensível para a determinação da gravidade de AOS pediátrica.

O sistema de barorreflexo diminui as variações da pressão arterial principalmente durante o sono. Não obstante, a sensibilidade deste sistema está atenuada nas crianças com distúrbios respiratórios do sono, tais como a AOS, e consequentemente não é capaz de controlar a variabilidade marcada da pressão arterial nestas crianças. Quando os distúrbios respiratórios do sono são resolvidos, a sensibilidade do barorreflexo aumenta e assim, a variabilidade da pressão arterial decresce.

Para além disto, a obstrução da via aérea superior é acompanhada por uma acentuação na pressão negativa intratorácica, o que aumenta o retorno venoso sistémico e a pré-carga do ventrículo direito e diminui a fração de ejeção. A elevada pressão arterial aumenta a pós-carga do ventrículo esquerdo, contribuindo também para a redução da fração de ejeção.

As crianças com distúrbios respiratórios do sono apresentam um menor débito cardíaco e menor consumo de oxigénio durante a realização de exercício físico.

Estas crianças experimentam ainda alterações estruturais cardíacas como um septo interventricular mais espesso e um ventrículo direito de maiores dimensões. Observa-se, nestes doentes, uma remodelação do tecido cardíaco que pode ser devida a alterações significativas nos níveis noturnos de péptidos natriuréticos, como o BNP (Brain Natriuretic Peptide), observadas particularmente nas crianças com AOS severa. Apesar disso, verifica-se em muitos casos, após o



tratamento dos distúrbios respiratórios do sono, por exemplo através de adenoamigdalectomia, uma correção dessas anomalias cardíacas.

### Morbilidade Metabólica

Relativamente às consequências metabólicas dos distúrbios respiratórios do sono em idade pediátrica, assiste-se a um aumento dos níveis séricos de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) acompanhado por uma redução dos níveis séricos de lipoproteínas de alta densidade (HDL) nas crianças com AOS, tanto obesas como não obesas. Após o tratamento da AOS, regista-se uma inversão nestes parâmetros, com diminuição da concentração de colesterol LDL e aumento da concentração de colesterol HDL.

A associação entre AOS e síndrome metabólico está demonstrada nestes doentes após o início da puberdade. Nas crianças mais jovens e obesas, existe uma relação entre a AOS e a resistência periférica à insulina, a qual reduz quando a AOS é tratada.

Também se verifica que a presença e a severidade dos distúrbios respiratórios do sono estão associadas com esteatohepatite não alcoólica, fibrose hepática, aumento do tecido adiposo visceral e abdominal enquanto que o intervalo de tempo em que a saturação arterial de oxigénio se encontra abaixo dos 90% está correlacionado com um aumento dos leucócitos intrahepáticos, ativação das células de Kupffer e presença de marcadores de apoptose dos hepatócitos na circulação sanguínea.

### Morbilidade Neurocognitiva

Défices cognitivos e dificuldades académicas:

O estudo polissonográfico e a avaliação funcional neurocognitiva revelam uma relação entre a severidade dos distúrbios respiratórios do sono e a deterioração de vários domínios da função cognitiva como a atenção, linguagem, memória, concentração, funções executivas, cálculo, análise visuo-espacial e velocidade de processamento de informação.

Problemas de Comportamento:

As crianças com distúrbios respiratórios do sono persistentes apresentam maior agressividade, irritabilidade, impulsividade, hiperatividade, reduzida competência social e de comunicação e diminuição da capacidade de adaptação a eventos adversos.

## Sonolência Diurna Excessiva e Distúrbios do Sono REM

Para além dos efeitos adversos de longo prazo verificados ao nível do sistema cardiovascular e respiratório associados à AOS não tratada, a interrupção frequente do sono pelos distúrbios respiratórios e pelos despertares noturnos não permitem um sono reparador e conduzem à ocorrência de hipersonolência diurna, repercussões nas funções executivas e na memória, compromisso do desenvolvimento neurocognitivo e impulsividade.

A hipersonolência diurna e a cataplexia são consequências dos distúrbios respiratórios do sono frequentes entre os doentes com SPW. No entanto, alguns doentes com SPW continuam a ter hipersonolência diurna após o tratamento adequado da AOS e esta sonolência diurna excessiva é uma característica comum nas crianças com SPW mesmo quando quantidade e qualidade do sono parece ser suficiente. Assim, a hipersonolência não explicada pelos distúrbios respiratórios do sono e a narcolepsia com cataplexia são também frequentes nestes doentes e podem ser explicadas pela disfunção hipotalâmica ou défice de hipocretina (orexina). Esta é um neuropeptídeo importante na manutenção da vigília que se encontra ausente ou em doses diminutas nos indivíduos que apresentam narcolepsia com cataplexia.

## Enurese Noturna

A enurese noturna é usualmente definida como a perda involuntária e repetida de urina durante o sono, pelo menos 2 vezes por semana durante 3 meses, em idade em que já seria suposto ter-se obtido controlo dos esfíncteres permanente.

Uma maior prevalência de enurese noturna está descrita nas crianças com distúrbios respiratórios do sono, particularmente a AOS. Esta pode ser devida aos efeitos inibitórios da AOS na resposta dos despertares às alterações da pressão intravesical ou dos efeitos dos níveis elevados de BNP. A libertação deste péptido está relacionada com a negatividade da pressão intratorácica durante os episódios de apneia que aumenta a pressão transmural ventricular e a pós-carga do ventrículo esquerdo, aumentando também os volumes teledistólico e telessistólico, levando à libertação de BNP. Este, por sua vez, tem efeito sobre a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, e na inibição da libertação de vasopressina e, consequentemente, sobre a excreção renal de sódio e água.

## **Outros problemas respiratórios na Síndrome de Prader-Willi**

### **Aspiração**

A aspiração de material estranho pode ocorrer nas crianças com SPW particularmente abaixo dos 2 anos de idade, devido à descoordenação na deglutição e hipotonia muscular. No entanto, estas crianças podem não manifestar os sintomas típicos da aspiração tais como tosse, engasgamento ou sinais de asfixia durante a alimentação, a não ser que haja aspiração de conteúdo volumoso. Assim, os sinais e sintomas de aspiração nestas crianças podem ser muito subtis variando entre respiração ruidosa durante ou após a alimentação, injeção conjuntival e lacrimejo, palidez, apneia e alterações na frequência cardíaca.

Em alguns casos, a aspiração pode ser completamente silenciosa. A aspiração recorrente pode resultar em pneumonia, bronquiectasias, fibrose pulmonar, agravamento de doença pulmonar do tipo restritivo e atraso global do desenvolvimento devido a infeções respiratórias de repetição.

## **Causas de aumento da mortalidade nas crianças com Síndrome de Prader-Willi**

Algumas das causas de mortalidade mais importantes nos doentes com SPW são as infeções respiratórias agudas (principalmente nas crianças com idade superior a 2 anos), aspiração de material estranho (mais prevalente nas crianças mais novas, com idade inferior a 2 anos), sendo que estas situações apresentam frequentemente um curso acelerado levando à morte de forma inesperada. Isto pode ser explicado pelo facto de, nestas crianças, os sintomas serem muito ligeiros ou praticamente ausentes, tal como a febre que raramente se manifesta, o que pode ser consequência da desregulação hipotalâmica (caracterizada por aumento do limiar de sensibilidade dolorosa, instabilidade térmica e disfunção endócrina, a qual inclui défice de hormona de crescimento).

Em muitos casos, a asfixia foi documentada como causa de morte, podendo esta ser consequente à hiperfagia e hábitos de alimentação vorazes com mastigação insuficiente dos alimentos antes da sua deglutição propiciando engasgamento fatal, o qual pode ser potenciado pela hipotonia da musculatura oro-facial, fraca coordenação motora oral, e diminuição do reflexo da tosse observados nos doentes com SPW.

## **HORMONA DE CRESCIMENTO E SÍNDROME DE PRADER-WILLI**

### **Défice de hormona de crescimento**

Um atraso de crescimento pré-natal moderado ocorre frequentemente na SPW. Daqui resulta que 41% das crianças com SPW apresentem um peso ao nascer inferior a 2,5 Kg. No entanto, a maioria das crianças com SPW apresentam um comprimento normal ou ligeiramente inferior ao normal para a idade gestacional na altura do nascimento. Isto deve-se ao facto de o crescimento pré-natal não ser da responsabilidade da hormona de crescimento, mas sim do lactógeno placentário e da insulina. Apesar disto, verifica-se um padrão de crescimento caracterizado por uma significativa redução da velocidade de crescimento após o primeiro ano de vida das crianças com SPW. Este atraso de crescimento, com início pouco tempo após o nascimento, é devido principalmente a um défice de hormona de crescimento, dado que esta hormona tem um papel particularmente importante no crescimento pós-natal. Esta deficiência hormonal resulta de uma disfunção hipotalâmica que conjuga o défice de hormona de crescimento com o hipogonadismo hipogonadotrófico associado a atraso pubertário e consequente ausência da normal aceleração do crescimento durante a puberdade, caracterizada pelo surto de crescimento pubertário. Assim, na ausência de tratamento, a altura final destes indivíduos é quase sempre inferior à prevista de acordo o seu potencial genético, baseado na estatura de ambos os pais.

A altura média dos doentes com SPW não tratados é de 155 cm no sexo masculino e 148 cm no sexo feminino. A deficiência de hormona de crescimento nos doentes com SPW tem origem na desregulação hipotalâmica sendo, por isso, independente da obesidade e manifesta-se por baixos níveis de hormona de crescimento resultantes tanto da secreção espontânea como da secreção farmacologicamente estimulada desta hormona. Também se verificam baixas concentrações séricas de IGF-1 (insulin-like growth factor 1) em crianças e adultos com SPW contrariamente ao que se observa na sobrenutrição comum na obesidade, a qual se encontra associada a níveis séricos de IGF-1 normais ou aumentados.

A composição corporal dos doentes com SPW assemelha-se à composição corporal da deficiência clássica de hormona de crescimento, na qual se encontra uma diminuição da massa magra associada ao aumento da massa gorda. Esta relação desproporcional entre massa magra e massa gorda está presente nas crianças pequenas com SPW mesmo antes de se verificar o início do aumento progressivo de peso das mesmas. Com base neste facto, defende-se o começo da terapia com hormona de crescimento em idade jovem.

### Recomendações para o início da terapia com hormona de crescimento

Deve ser realizado um estudo do sono previamente ao início desta terapêutica para avaliação da presença de AOS e seu tratamento. O seguimento destes doentes pela especialidade de otorrinolaringologia deve ser efetuado após o começo do tratamento com HC. A idade ideal para a instituição da terapêutica não está definida, no entanto, está recomendado o início do tratamento nas idades mais jovens (preferencialmente entre os 4 e os 6 meses de idade) e mesmo antes do surgimento de obesidade.

Apesar de não existir consenso em relação à dose ótima, o tratamento deve ser iniciado com uma dose diária baixa, com ajustes subsequentes baseados na resposta clínica e nos níveis séricos de IGF-1. A dose de hormona de crescimento deve ser ajustada de forma a manter os níveis de IGF-1 dentro dos limites da normalidade, no sentido de prevenir a hiperplasia linfóide e amigdalina.

Previamente à instituição da terapia com hormona de crescimento, é necessária uma avaliação que deve ter em conta os hábitos alimentares do doente, a história do padrão de sono e um estudo polissonográfico inicial, fundamental para orientar as decisões terapêuticas dos doentes com SPW.

No caso de este último não apresentar alterações, pode ser iniciado o tratamento com hormona de crescimento, o qual deve ser monitorizado periodicamente através de um estudo do sono incluindo uma polissonografia em cada consulta, avaliação da escoliose a cada 6 meses e exames laboratoriais efetuados em cada consulta, os quais devem compreender a medição dos níveis séricos de IGF-1, insulina, glicose em jejum, hemoglobina glicada e estudo da função tiroideia (com medição dos níveis séricos de T4 livre e TSH).

Caso o estudo polissonográfico inicial apresente alterações, o doente deve ser encaminhado para uma consulta de otorrinolaringologia (onde deve ser feita uma avaliação da hipertrofia linfóide e da possível necessidade de intervenção cirúrgica com adenoamigdalectomia) bem como para uma consulta de pneumologia (no sentido de se avaliar a necessidade de tratamento com CPAP/BIPAP).

Posteriormente, deve ser repetido o estudo polissonográfico. Se este revelar um resultado normal, pode ser considerado o tratamento com hormona de crescimento.

O estudo do sono, através de polissonografia, deve ser repetido regularmente em intervalos mensais após o início da terapêutica e os doentes devem continuar a ser seguidos em consulta de otorrinolaringologia (para examinação da orofaringe e avaliação da hipertrofia adenoamigdalina) e monitorizados relativamente à presença de sinais e sintomas de AOS. A frequência de realização do estudo polissonográfico varia consoante as fontes, sendo que a Academia Americana de Pediatria recomenda a sua repetição em intervalos de 6 a 10 semanas enquanto outras recomendam a realização de polissonografia a cada 3 a 6 meses ou uma vez por ano.

De entre os critérios de exclusão para o tratamento com hormona de crescimento encontram-se a AOS grave não tratada e a obesidade severa, portanto, o tratamento não deve ser iniciado nos doentes com AOS ou obesidade comprometedora da função respiratória, até que a correção desta obesidade seja atingida. Este tratamento também não deve ser realizado durante o curso de uma infeção respiratória aguda, apesar de não ser necessário a sua interrupção durante os episódios de infeção respiratória subsequentes, a não ser que hajam dificuldades respiratórias.

### Impacto da hormona de crescimento no sistema respiratório

A hormona de crescimento tem demonstrado vários efeitos benéficos nos doentes com SPW, não apenas relativamente ao crescimento somático e estatural como também em termos de composição corporal, relativamente ao balanço entre massa magra e massa gorda (com aumento da primeira acompanhado de redução da segunda), homeostasia metabólica (verificando-se um aumento das lipoproteínas de alta densidade - HDL) e prevenção da obesidade. Esta hormona favorece a capacidade física e musculo-esquelética associada à redução da hipotonia muscular, com particular impacto ao nível dos músculos respiratórios e aumento da coordenação motora global.

A terapia com hormona de crescimento promove uma melhor resposta ventilatória e sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos ao dióxido de carbono bem como o aumento da qualidade e quantidade do sono nas crianças com SPW. Todos estes aspetos contribuem para uma melhoria da função respiratória destes doentes, associada a uma redução do número de episódios de apneia e hipopneia. Para além disto, verifica-se que esta hormona potencia também o desenvolvimento neurocognitivo e comportamental destas crianças.

No entanto, existe controvérsia relativamente à utilização da hormona de crescimento devido à possibilidade desta poder exacerbar a AOS nos doentes com SPW. O agravamento dos sintomas de AOS geralmente surge nos primeiros 9 meses de tratamento.

Nas crianças com SPW, o tratamento com hormona de crescimento pode acelerar o crescimento dos tecidos linfóides, sendo que o grau de hipertrofia destes pode estar relacionado com os níveis de IGF-1 (Insulin-like growth factor 1). Portanto, níveis elevados de hormona de crescimento e de IGF-1 podem contribuir para o crescimento excessivo dos tecidos linfóides bem como de outros tipos de tecidos, resultando em hipertrofia adenoamigdalina e contribuindo para o desenvolvimento de AOS e outras perturbações respiratórias nos doentes com SPW sob esta terapêutica. De facto, a AOS de novo foi diagnosticada em alguns doentes com SPW após o início do tratamento com hormona de crescimento. No entanto, a ACS não é afetada pela hormona de crescimento.

Devido à elevada prevalência de AOS nesta população, é recomendada a realização de polissonografia e de uma avaliação em otorrinolaringologia previamente ao início da terapêutica com hormona de crescimento.

Portanto, apesar de a terapêutica com hormona de crescimento melhorar a capacidade ventilatória e levar a uma diminuição do número de episódios de apneia em muitos doentes com SPW, devido principalmente ao aumento do tônus e força muscular, em alguns casos verifica-se o desenvolvimento ou agravamento de AOS em crianças com SPW, requerendo diminuição da dose administrada ou realização de adenoamigdalectomia.

Pode também ocorrer exacerbação das anomalias nas trocas gasosas a nível alveolar, uma vez que a hormona de crescimento aumenta a taxa metabólica basal e assim aumenta as necessidades de oxigénio dos doentes, as quais acabam por não ser compensadas dado o agravamento da disfunção respiratória apresentado por alguns destes doentes em tratamento com hormona de crescimento.

Existem relatos de casos sugerindo que as complicações associadas ao agravamento da disfunção respiratória, consequente à terapêutica com hormona de crescimento, possam estar associadas à morte de algumas das crianças com SPW submetidas a este tratamento, particularmente durante os primeiros 9 meses após o início do mesmo, correspondendo ao período de tempo em que ocorre mais frequentemente o agravamento da AOS. Estas mortes ocorreram em crianças com SPW com factores de risco incluindo obesidade, história de insuficiência respiratória, apneia do sono ou infeção respiratória não diagnosticada. É importante referir que a morte súbita nos doentes com SPW também ocorre na ausência desta terapêutica hormonal, não existindo evidência de associação entre ambas, e as mortes ocorridas tanto nos doentes sob tratamento como nos que não o fazem estão mais frequentemente associadas a insuficiência respiratória ou infeções respiratórias.

A terapia com hormona de crescimento pode ter impacto na escoliose pois melhora o tônus muscular, diminuindo a hipotonia, corrige a osteopenia e aumenta a massa magra o que tem efeito positivo na escoliose. No entanto, foram reportados casos de agravamento da escoliose de doentes com SPW nos primeiros meses após o início da terapêutica com hormona de crescimento, devido ao aumento da velocidade de crescimento. Apesar disso, o efeito a longo prazo desta terapêutica na história natural da escoliose não é claro. As *guidelines* internacionais indicam que a terapia com hormona de crescimento não influencia a incidência nem a taxa de progressão da escoliose e a presença de escoliose nestes doentes não deve ser uma contraindicação para este tratamento.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Esteller, E. (2015). Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome in Children: Beyond Adenotonsillar Hypertrophy. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)*, 66(2), 111–119.
- (2) Lopes, M.-C., Spruyt, K., Azevedo-Soster, L., Rosa, A., & Guilleminault, C. (2019). Reduction in Parasympathetic Tone During Sleep in Children With Habitual Snoring. *Frontiers in Neuroscience*, 12(January), 1–7.
- (3) Dehlink, E., Tan H-L. (2016). Update on paediatric obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*, 8(2), 224–235.
- (4) Babakurban, S. T. (2016). Adenoidectomy: current approaches and review of the literature. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*, 26(3), 181–190.
- (5) Tanizawa, K., & Chin, K. (2018). Genetic factors in sleep-disordered breathing. *Respiratory Investigation*, 56(2), 111–119.
- (6) Canora, A., Franzese, A., Mozzillo, E., Fattorusso, V., Bocchino, M., & Sanduzzi, A. (2018). Severe obstructive sleep disorders in Prader-Willi syndrome patients in southern Italy. *European Journal of Pediatrics*, 177(9), 1367–1370.
- (7) Grugni, G., & Marzullo, P. (2016). Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 30(6), 785–794.
- (8) DeMarcantonio, M. A., Darrow, D. H., Gyuricsko, E., & Derkay, C. S. (2010). Obstructive sleep disorders in Prader-Willi syndrome: The role of surgery and growth hormone. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 74(11), 1270–1272.
- (9) Crockett, D. J., Ahmed, S. R., Sowder, D. R., Wootten, C. T., Chinnadurai, S., & Goudy, S. L. (2014). Velopharyngeal dysfunction in children with Prader-Willi syndrome after adenotonsillectomy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(10), 1731–1734.



- (10) Polytarchou, A., Katsouli, G., Tsaoussoglou, M., Charmandari, E., Kanaka-Gantenbein, C., Chrousos, G., & Kaditis, A. G. (2019). Obstructive events in children with Prader–Willi syndrome occur predominantly during rapid eye movement sleep. *Sleep Medicine*, 54, 43–47.
- (11) Tan, H. L., & Urquhart, D. S. (2017). Respiratory Complications in Children with Prader Willi Syndrome. *Paediatric Respiratory Reviews*, 22, 52–59.
- (12) Zaffanello, M., Antoniazzi, F., Tenero, L., Nosetti, L., Piazza, M., & Piacentini, G. (2018). Sleep-disordered breathing in paediatric setting: existing and upcoming of the genetic disorders. *Annals of Translational Medicine*, 6(17), 343–343.
- (13) Sedky K; Bennett DS; Pumariega A. (2014) Prader Willi syndrome and obstructive sleep apnea: co-occurrence in the pediatric population. *J Clin Sleep Med*, 10(4), 403-409.
- (14) Irizarry, K. A., Miller, M., Freemark, M., & Haqq, A. M. (2016). Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. *Advances in Pediatrics*, 63(1), 47–77.
- (15) Gillett, E. S., & Perez, I. A. (2016). Disorders of Sleep and Ventilatory Control in Prader-Willi Syndrome. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 4(3), 23.
- (16) Tan, H.-L., Alonso Alvarez, M. L., Tsaoussoglou, M., Weber, S., & Kaditis, A. G. (2017). When and why to treat the child who snores? *Pediatric Pulmonology*, 52(3), 399–412.
- (17) Khami, M., Tan, S., Glicksman, J. T., & Husein, M. (2015). Incidence and Risk Factors of Velopharyngeal Insufficiency Postadenotonsillectomy. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 153(6), 1051–1055.
- (18) Giordano, L., Toma, S., Palonta, F., Teggi, R., Zucconi, M., Di Candia, S., & Bussi, M. (2015). Obstructive sleep apnea in Prader-Willi syndrome: risks and advantages of adenotonsillectomy. *La Pediatria Medica E Chirurgica*, 37(2).
- (19) Padia, R., Muntz, H., Pfeffer, K., & Meier, J. (2017). Effectiveness of Adenotonsillectomy and Risk of Velopharyngeal Insufficiency in Children With Prader-Willi Syndrome. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 126(11), 733–738.

- (20) Walter, L. M., Tamanyan, K., Weichard, A. J., Davey, M. J., Nixon, G. M., & Horne, R. S. C. (2019). Sleep disordered breathing in children disrupts the maturation of autonomic control of heart rate and its association with cerebral oxygenation. *The Journal of Physiology*, 597(3), 819–830.
- (21) Pavone, M., Caldarelli, V., Khirani, S., Colella, M., Ramirez, A., Aubertin, G., ... Fauroux, B. (2015). Sleep disordered breathing in patients with Prader–Willi syndrome: A multicenter study. *Pediatric Pulmonology*, 50(12), 1354–1359.